LINOLSÄUREMANGEL BEIM MENSCHEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LEBERFUNKTION

Rosemarie Groß

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0024

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. Walter SEITZ

LINOLSÄUREMANGEL BEIM MENSCHEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LEBERFUNKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rosemarie G r o ß

aus München

1968

LEIDIG-Druck, 8 München 2, Dachauerstr. 46/I, Tel. 59 21 24

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Nepomuk ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Walter SEITZ
Dekan:	Professor Dr. Friedrich HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ich widme diese Arbeit meinem Mann

Winfried Groß

LITERATURVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Übersicht	5 - 16
Methode	17 - 18
Ergebnisse	19 - 25
Diskussion	26 - 28
Zusammenfassung	29
Literaturverzeichnis	31 - 34

EINLEITUNG UND ÜBERSICHT

Seit dem Jahre 1930 ist aufgrund der Untersuchungen von Burr und Burr eine Krankheit bei Tieren bekannt, die durch den Mangel an essentiellen Fettsäuren hervorgerufen wird. Als essentielle Fettsäuren bezeichnet man mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die der Linolsäurefamilie angehören. Die wichtigsten Vertreter der essentiellen Fettsäuren sind die Linolsäure und die Arachidonsäure. Die Linolsäure hat 18 C Atome und zwei Doppelbindungen zwischen $C_{6,7}$ und $C_{9,10}$, wenn man von der terminalen Methylgruppe zählt. Die Arachidonsäure hat 20 C Atome und vier Doppelbindungen zwischen $C_{6,7}$, $C_{9,10}$, $C_{12,13}$ und $C_{15,16}$.

Schon vor Burr und Burr beschäftigten sich Wissenschaftler mit der Frage: "Ist Fett ein essentieller Nahrungsbestandteil ?" Osborne und Mendel [3] schreiben 1920, wenn Fett essentiell sei, so müsse das Minimum sehr klein sein. Krogh und Lindhard [4] kommen 1920 zu dem Schluß, ein gewisses Fettminimum sei für eine gute Nahrungsverwertung notwendig. Aron [18] veröffentlicht ebenfalls 1920 einen Bericht über den Nährwert und die Bedeutung des Nahrungsfettes beim Menschen. Er sagt, Nahrungsfett enthalte gewisse Bestandteile, die der Organismus nicht entbehren könne, daher gäbe es ein Fettminimum, dessen Größe von der Natur des Nahrungsfettes abhängig sei.

1926 beobachteten Evans und Burr das erste Fettmangelsyndrom bei Ratten. 1927 beschreiben McAmis et al. [1], daß Ratten, die mit Fett gefüttert werden, besser gedeihen als Ratten unter einer fettfreien Diät. 1929 schaffen G. und M. Burr [2] mit ihren Studien über Fettmangel in der Nahrung bei Ratten die Grundlagen für weitere Forschungen auf diesem Gebiet. Sie beweisen, Fett ist nicht nur Calorienspender und Transportmittel für fettlösliche Vitamine, sondern ein Bestandteil des Fettes ist für den Organismus essentiell. In einer weiteren Veröffentlichung 1930 [5] benennen sie die wichtigste essentielle Fettsäure, die Linolsäure. Evans und Lepkovsky [6] kommen 1932 zu der gleichen Erkenntnis, Tiere erkranken bei fettfreier Diät und werden durch gewisse ungesättigte Fettsäuren in der Nahrung geheilt. Sie entdecken sogar den geringen aber ausreichenden Gehalt einer wichtigen Polyenfettsäure, wahrscheinlich Linolsäure, in Korn- und Reisstärke, mit der sie die erkrankten Tiere heilen.

G. und M. Burr [2] sehen an 21 Tage alten Ratten, die sie mit einer sorgfältig hergestellten Diät aus Casein, Rohrzucker, Hefe und einem Tropfen Lebertran pro Woche ernähren, zuerst Hauterscheinungen. Diese

treten am hinteren Teil des Körpers auf, und zwar am 70. bis 90. Tag nach Beginn der Diät. Die Haut wird schuppig, hauptsächlich am Rücken und an d Hinterpfoten. Das Fell auf dem Rücken wird struppig und geht aus, dann erscheinen kahle Stellen auch auf Hals und Kopf. Am Schwanz bilden sich Petechien, die Schwanzspitze rötet sich und schwillt an, es entsteht der Schachtelhalmschwanz, der dann nekrotisch wird und abfällt. Die Hinterpfoten sind rot und geschwollen, es kommt zu Wachstums- und Gewichtsstillstand, dann zur Gewichtsabnahme, schließlich gehen die Tiere ein. G. und M. Burr beschreiben pathologische Veränderungen an Niere und Blase mit Blut und Eiweiß im Urin. Einige Tiere bekommen eine Konjunktivitis, andere Fissuren und Ulcerationen an den Schleimhäuten.
Burr und Burr weisen ausdrücklich darauf hin, daß diese Krankheit nicht mit der Pellagra identisch ist, da sie ja den P-P-Faktor mit der Hefe zuführen. Sie testen einige Tiere noch speziell, indem sie ihnen eine zusätzliche Hefe ration zu der fettfreien Diät geben, die Hautsymptome verschwinden nicht. Außerdem weisen sie auf einen Geschlechtsunterschied hin. Mit weiteren Versuchen zeigen sie, daß die neue Krankheit geheilt oder verhindert wird, wenn man zu der fettfreien Nahrung 2 Cal% Fettsäuren gibt.

Die Art dieser Fettsäuren wird in der zweiten Veröffentlichung erörtert. G. und M. Burr [5] stellen fest, daß Ratten, die an Fettmangelkrankheit leiden, nur durch ungesättigte Fettsäuren,und zwar durch LINOLSÄURE in reiner Form oder auch als Bestandteil von Schmalz, Olivenöl oder anderen Fetten geheilt werden. Außer den schon erwähnten Haut- und Nierenveränderungen finden G. und M. Burr bei Mangel an EFS vermehrte Wasseraufnahme, verminderte Harnmenge bei trockenen Fäces, gestörte Ovulation bei weiblichen Ratten und kleine wässrige Testes bei männlichen Ratten, diese paaren sich nicht und sind steril. Rattenweibchen, die während einer Fettmangeldiät befruchtet werden, haben eine lange Gestationsperiode. Ihre Jungen sind unterentwickelt und gehen bald ein. Ein hoher Eiweißgehalt der fettreichen Diät verschlimmert die Nierensymptome.
G. und M. Burr wissen, daß man nur mit Einschränkungen von ihren Tierversuchen auf den Menschen schließen kann, sie meinen aber, daß die Verwendung von Butter und Kokosnußöl als einzige Fettquelle mit dem sehr niedrigen Gehalt an EFS für einen schlechten Gesundheitszustand verantwortlich gemacht werden kann.
Einen ausführlichen Bericht mit weiteren Untersuchungen bei Linolsäuremangel und den dadurch hervorgerufenen Symptomen gibt E. Aaes-Jørgensen [11], der sich auch an Versuchen von anderen Forschern orientiert. Er beschreibt eingehend die Versuche, die meistens an Ratten unternommen werden. Im Vordergrund stehen immer wieder Hautveränderungen: Schorf,

Schuppen, Depigmentation. Mikroskopisch sieht man eine Hyperkeratose, Verbreiterung des Oberflächenepithels im Stratum granulosum und corneum durch die Hyperplasie an den Follikelöffnungen kommt es zur Verstopfung der Öffnung, Talg kann nicht austreten, es resultiert eine trockene Haut. Die Talgdrüsen hypertrophieren zuerst, dann degenerieren sie. Der Hautbefall der Ratten sieht aus wie die Krötenhaut beim Menschen. Nieren, Nebennieren, Leber, Herz und Gehirn sind bei einigen Ratten vergrößert. Der mikroskopische Nierenbefund zeigt verkalkte Tubuluszellen an der Rinden-Markgrenze, Rundzelleninfiltrate in der Rinde, im Mark in vielen Kanälchen Fettröpfchenzylinder gemischt mit Kalkablagerung, einige Papillen sind nekrotisch. Es werden auch eine Verdickung des Bürstensaums am proximalen Tubulus und eine Ansammlung von roten Zellen zwischen den Tubuli gefunden. Außerdem beobachtet man Veränderungen an den Gonaden mit gestörter Hormonproduktion. Dadurch ist bei weiblichen Tieren der Zyklus gestört, starke Blutungen treten auf. Bei männlichen Ratten findet man eine Gewichtsreduzierung von Prostata und Bläschendrüse, die Ratten sind steril. Panos und Finerty [33] beschreiben eine Degeneration der Tubuli seminiferi mit inter- und intrazellulären Vakuolen. Es gibt wenig Spermatiden und Spermatocyten. Bei weiblichen Ratten entdecken sie [34] im interstitiellen Gewebe der Ovarien atypische Kerne. Auch das den Gonaden übergeordnete Organ, die Hypophyse, wird durch Linolsäuremangel geschädigt. Die eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens nehmen ab, dadurch ist die Sekretion von LH eingeschränkt und damit auch die Produktion von Östrogenen, wodurch der Zyklus unregelmäßig wird. Die basophilen Zellen sind, wie bei der Kastration, vermehrt, nach einiger Zeit findet man Siegelringzellen und Abnahme der basophilen Zellen. Diese Veränderungen treten vor den Hautveränderungen auf.

Pathologische Befunde werden auch im Gewebe von Knochen, Nebennieren, Schilddrüse und Leber entdeckt. Die Leber ist verfettet und enthält nur kleine Mengen Glykogen. Die Kapillaren sind brüchig und vermehrt permeabel, auch die Hautpermeabilität ist gesteigert. Ratten nehmen im Linolsäuremangel mehr Wasser und Nahrung zu sich, der O_2-Verbrauch ist gesteigert, was aber nicht durch eine Überfunktion der Schilddrüse verursacht, sondern als Zeichen eines Fettmangels gedeutet wird. Das beweist auch der große RQ, der die gesteigerte Verbrennung von Kohlenhydraten anzeigt.

Außerdem wird der Linolsäure eine Wirkung auf die Blutgerinnung zugeschrieben [35]. Gibt man Ratten über eine lange Zeit hochgesättigtes Fett, so werden Blutungszeit, Koagulationszeit und Prothrombinzeit verkürzt. Dabei nehmen die Thrombozyten und die Cholesterinester in Leber,

Herz und Blut zu. Diese große Menge der Cholesterinester auf der Intima der Gefäße soll die Thrombozyten aktivieren, wodurch die Gerinnung in Gang gesetzt wird. Gibt man diesen Ratten Linolsäure, so werden Blutungszeit, Koagulationszeit und Prothrombinzeit wieder normal.

E. Aaes-Jørgensen berichtet außerdem über Symptome, die bei anderen Tieren durch Linolsäuremangel hervorgerufen werden. Junge Mäuse zeigen ähnliche Symptome wie Ratten. Die Haut ist befallen, sie ist schorfig und schuppig, das Fell geht aus. Der Schwanz und sogar die Pfoten werden nekrotisch. Bei reifen Mäusen sieht man keinen Hautbefall, sie nehmen aber mehr Wasser auf und entwickeln bei Stress-Situationen und chronischem Linolsäuremangel Mangelsymptome. Hähnchen gedeihen schlecht bei Linolsäuremangel, sie bekommen manchmal ein subcutanes Ödem, einige eine Pseudoencephalomalacie. Eintagsküken, die fettfrei aufgezogen werden, wachsen sechs bis acht Wochen normal, dann fällt ihr Gewicht ab, die Haut wird schuppig, die Federn verlieren ihre Farbe. In Serum, Herz und Leber kommt es zu einem Abfall der Dien-Fettsäuren. Meerschweinchen wachsen bei fettfreier Diät schlecht. Sie bekommen eine trockene Haut, ihr Fell zeigt kahle Stellen. Ihre Pfoten schwellen und sind cyanotisch. Ihre Muskulatur ist gerötet, Leber, Niere, Nebenniere und Herz sind vergrößert. Ähnliche Symptome treten bei Hamstern auf. Sie haben außerdem Ulcera an der Haut-Schleimhautgrenze. Bei der Sektion findet man Gallensteine mit einem hohen Cholesteringehalt und an der Membrana tympani eine dicke Schicht Cerumen. Bei Hunden stehen wieder die Hautveränderungen im Vordergrund. Ihre Haut ist trocken und mit Schuppen bedeckt, sie haben rote geschwollene Pfoten und sind sehr infektionsanfällig. Auch Kälber gedeihen schlecht bei fettfreier Diät. Ihre Haut wird schorfig, das Fell lang und trocken. An Schultern, Rücken und Schwanz geht es aus.

Alle Arbeiten über Linolsäuremangel bei Tieren berichten übereinstimmend von einer Veränderung im Muster der ungesättigten Fettsäuren im Serum und Gewebe. Der Gehalt der Dien- und Tetraen-Fettsäuren nimmt ab, während der Gehalt der Trien-Fettsäuren signifikant zunimmt.

Berichte über Linolsäuremangel beim Menschen sind bis jetzt spärlich und z.T. widersprüchlich. Die erste Arbeit auf diesem Gebiet stammt von Groer [12]. Er schreibt 1919 über Fettmangel bzw. Fettminimum beim Säugling. Er ernährte einen Säugling bei schlechter Konstitution von Geburt an mit extrem ausgeschleuderter Magermilch mit einem durchschnittlichen Fettgehalt von 0,01 %, anstelle von Fett gibt er Kohlenhydrat in Form von Rohrzucker, später Grießbrei mit Magermilch gekocht und Rohrzucker ge-

süßt. Das Kind erbricht, nimmt aber trotzdem an Gewicht zu bis zum 6. Monat, es bildet ein normales Fettpolster, bekommt aber Rachitis. Nach dem 6. Monat flacht die Gewichtskurve ab, es kommt zum Gewichtsstillstand und schließlich zur Gewichtsabnahme, die Groer auf eine Grippeepidemie zurückführt. Nach 270 Tagen fettarmer Kost wird normale Nahrung gefüttert, nach einem Monat steigt das Gewicht wieder an. Ähnlich verhält es sich beim zweiten Fall, einer debilen Frühgeburt, die 100 Tage bei Magermilch gedeiht. Dann fällt auch hier das Gewicht ab, nach Groer ebenfalls wegen der Grippe, denn normal fetthaltige Ernährung bewirkt keine Gewichtszunahme. Groer folgert daraus, Kinder könnten über das erste halbe Jahr fettfrei ernährt werden, wenn das Fett isodynam durch Kohlenhydrat ersetzt werde. Das Fettminimum des Säuglings sei so klein, daß es vernachlässigt werden könne.

Ganz anders beurteilt 1919 Aron [18] den Nährwert und die Bedeutung des Nahrungsfettes. Er hat Versuche mit Tieren unternommen, und die Versuche anderer Wissenschaftler an Kindern und eigene Beobachtungen entdecken bei Fettmangelnahrung immer wieder Infektionsanfälligkeit, Gewichtsstillstand, Gewichtsabnahme, abfallenden Cholesterinspiegel im Blut, bei einigen Kindern Xerose.

Die meisten dieser Befunde werden auch von Groer beschrieben. Aron interpretiert daher diese Ergebnisse richtig, wenn er sagt, der Gewichtsstillstand und die Gewichtsabnahme sind nicht eine Folge der Infektion, sondern die Infektionsanfälligkeit ist eine Folge des Fettmangels. Groers Befunde bestärken seine Meinung über den Sondernährwert des Nahrungsfettes, das gewisse Bestandteile enthält, die der Organismus nicht entbehren könne, und daß die einzelnen Nahrungsfette nicht gleichwertig seien, da sie einen verschiedenen Gehalt der unentbehrlichen Nährstoffe besäßen.

Ein weiterer Beitrag zur Frage des Fettmangels in der Nahrung und seine Folgen ist die Arbeit von Schittenhelm und Schlecht [19] über die Ödemkrankheit. Sie untersuchen 19- bis 35-jährige Patienten, die durch mangelhafte Ernährungsverhältnisse während und nach dem 1. Weltkrieg plötzlich Ödeme bekommen. Außerdem leiden sie unter Magen- und Darmerkrankungen, Hautaffektionen und Polyurie. Ihre Resistenz gegen Infektionen ist abgeschwächt. Im Blut sind Fett und Eiweiß stark vermindert. Bei der Autopsie findet man hochgradige Abmagerung, das bedeckende Fett und das Organfett fehlen fast völlig, Herz und Leber zeigen eine braune Atrophie. In einigen Fällen sieht man in Milz und Gehirn punktförmige Blutungen. Beide Autoren finden eine Parallele zwischen der Ödemkrankheit und den Mehlnährschäden des Säuglings. Beide Krankheitszustände

werden durch einseitige, unzureichende Ernährung mit viel Kohlenhydraten, viel Wasser und Salz und wenig Fett und Eiweiß hervorgerufen, bei beiden ist der Körper hochgradig an Fett und Eiweiß verarmt. Daher zieht man in Betracht, daß für die Ödemkrankheit neben dem Eiweißmangel die große Fettarmut der Ernährung als Ursache in Frage kommt, weil der Organismus an den Lipoiden, die eine lebenswichtige Funktion als mutmaßlicher Bestandteil der "Plasmahaut" haben, verarme.

L.E. Holt u.a. [29], die sich 1935 mit dem Fettstoffwechsel bei Kindern befassen, entdecken bei fettarmer Nahrung häufige durchfallartige Stühle. H. Faber und Roberts [30] vergleichen 1935 die Serumlipide von ekzematösen Kindern mit den Serumlipiden gesunder Kinder.

Sie finden dabei, daß im Serum kranker Kinder der Gehalt der Gesamtlipide und der Fettsäuren bedeutend, der Cholesteringehalt mäßig erhöht ist. Die Jodzahl der Fettsäuren ist klein, also gibt es mehr gesättigte Fettsäuren als gewöhnlich. Sie betrachten diese Befunde als primären ätiologischen Faktor für die Ekzeme. Ein ähnliches Thema behandeln Brown und Hansen [31], 1937, die den Gehalt von Linol- und Arachidonsäure bei gesunden und ekzematösen Kindern bestimmen, beide Säuren sind im Serum ekzematöser Kinder vermindert. Sie therapieren mit Öl, dabei steigt nur der Linolsäuregehalt auf normale Werte. Durch diese Befunde kommen sie zu der Ansicht, daß eine Störung im Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren eine der Ursachen für das Ekzem sei. 1937 will Chwalibogowski [13] die Ergebnisse von Groer bestätigen. Er ernährt zwei Kinder vom ersten Lebenstag an "praktisch fettfrei" mit 100 g zentrifugierter Milch, 5 g Zucker, 9 g Reis und 100 g Wasser pro Tag. Beide Säuglinge entwickeln sich normal im Hinblick auf Gewicht, Fettpolster und Gewebsturgor. Ihre Infektionsanfälligkeit ist durchschnittlich. Ein Kind leidet nach 13 Monaten an Appetitlosigkeit. Im Lipoidgehalt des Serums fällt der Cholesterinspiegel leicht ab. Nach Chwablibogoski ist das Nahrungsfettminimum im ersten Lebensjahr gleich Null, da der Organismus eine große Amplitude der Regulation besitze.

Nachdem verschiedene Versuche an Kindern mit linolsäurefreier Diät unternommen worden waren, untersuchen W.R. Brown u.a. [32], 1938 einen Erwachsenen der sechs Monate praktisch fettfreie Nahrung ißt. Dieser Mann leidet an Migräne und hat eine milde Hypertonie, sonst ist er gesund. Während der sechs Monate kommt es zu einer kontinuierlichen Gewichtsabnahme von 6,4 kg, obwohl der Calorienbedarf mit 2 500 Cal/Tag gedeckt ist. Die erhöhten Blutdruckwerte normalisieren sich, die Migräneattacken verschwinden, die Versuchsperson bemerkt eine auffällige Munterkeit. RQ

und Grundumsatz steigen. Linolsäure und Arachidonsäure im Serum nehmen ab, die gesättigten Fettsäuren nehmen zu. Brown folgert daraus, daß auch der Organismus des Erwachsenen nicht fähig ist, höher ungesättigte Fettsäuren zu produzieren. Wenn auch Reife und Alter des Menschen unzweifelhaft Faktoren sind, die den Erwachsenen resistenter gegen EFS-Mangel machen, so kann er sich trotzdem nicht mit einer Nahrung begnügen, die ganz frei von EFS ist.

Intensive Studien treiben A.E. Hansen u.a. [14], 1958, über die Rolle der Linolsäure in der Kinderernährung. Sie geben Säuglingen eine Diät, die nur 1,4 Cal% Fett mit weniger als 0,1 Cal% Linolsäure, sonst aber alle erforderlichen Bestandteile enthält. Die Säuglinge vertragen diese Diät gut, erbrechen nicht, die Gewichtszunahme ist normal, es kommt aber zur Ausbildung von folgenden auffälligen Symptomen:
Es werden bis zu 6 mal am Tag voluminöse Stühle von dunkelbrauner Farbe entleert. Perianal treten Entzündungen auf als rote rauhe Flecken. Am auffälligsten sind aber die Hautveränderungen. Die Haut ist trocken und mit Schuppen bedeckt, in den Körperfalten entwickeln sich rauhe, nässende Stellen. Besonders stark ist die Hautveränderung bei einem Negerbaby. Interessant ist auch die Gegenüberstellung eines Zwillingspaares. Der eine Zwilling, der die linolsäurearme Diät bekommt, zeigt o.a. Symptome mit ausgeprägter Hautveränderung, der andere Zwilling hat bei normaler aber fettarmer Ernährung eine weiche gesunde Haut.
Nach drei Monaten ergibt die Fettsäureanalyse im Serum einen Abfall der Dien- und Tetraen- und einen Anstieg der Trien-Fettsäuren. Der Serumgehalt spiegelt den Gehalt der Linolsäure in der Nahrung wieder, und der Gehalt der Gesamtfettsäure steht im umgekehrten Verhältnis zu dem Linolsäuregehalt der Diät. Die Kinder bekommen Fett, das nur gesättigte Fettsäuren enthält, man beobachtet keine Besserung. Die Zufuhr von 2 Cal% Linolsäure beseitigt alle Symptome innerhalb von zwei Wochen. Hansen u.a. [14] folgern, daß jungen Kindern Linolsäure mit der Nahrung zugeführt werden muß.
In einer anderen Arbeit von Hansen und Wiese [36] beschreiben sie Hautveränderungen bei einem Kind mit Ascites, das lange Zeit mit Magermilch ernährt wurde. Es kommt eine Dermatitis, dann eine Impetigo, die therapieresistent sind. Im Serum mehren sich die gesättigten Fettsäuren. Kinder mit Störung der Fettabsorption leiden ebenfalls unter Dermatitiden und Infektionen des Respirationstraktes.
Adam u.a. [16] prüfen 1958 die Abhängigkeit der Calorienaufnahme von der Menge der Linolsäure in der Nahrung. Sie stellen fest, bei steigenden Linolsäuremengen in der Nahrung werden pro Tag pro kg Körpergewicht weniger Calorien aufgenommen, das Gewicht bleibt dabei konstant. Wahrscheinlich

bewirkt die Linolsäure eine bessere Verwertung der Nahrung durch einen noch unbekannten Mechanismus.

H.F. Wiese u.a.[17] versuchen 1958, mit Hilfe des Plasmaspiegels an ungesättigten Fettsäuren das Minimum der Linolsäure in der Kindernahrung zu bestimmen. Sie finden es bei 1 Cal% Linolsäure, der optimale Gehalt ist 4 Cal%, diese Menge gewährleistet die Ernährung mit Muttermilch - obei auffällt, daß Brustkinder sehr selten Hautaffektionen haben. Hormann u.a. setzen ebenfalls das Minimum der Linolsäure mit 1 Cal% fest. Bei einem Vergleich zwischen zwei Altersgruppen - Gruppe a sind 2 - 4 Monate alte Säuglinge, Gruppe b sind 11 - 12 Monate alte Kleinkinder - stellen sie fest, daß das Linolsäureminimum für die ältere Gruppe kleiner ist.
Über die Ätiologie der Phrynoderma berichten 1959 Kalyan, Bagchi u.a.[38]. Durch Beobachtung der Ernährungsverhältnisse der Patienten in China, Ostafrika, Ceylon und Indien kommen sie zu der Überzeugung, diese Hautveränderung entsteht nicht durch Vitaminmangel, sondern durch Mangel an Fettsäuren, denn die Zufuhr von Linolsäure heilt die Hautveränderung. Der histo-pathologische Befund ergibt: Durch hornige Massen verstopfte Follikel, generalisierte Keratose, lymphozytäre Infiltrate in der Nähe der Follikel. Den gleichen histologischen Hautbefund findet man bei Ratten, die linolsäurefrei gefüttert werden.
Mikroskopisch sieht man eine trockene, dunkel getönte Haut mit Papeln an den Follikeln. Nach Meinung der Verfasser ist Phrynoderma als eine Manifestation des Linolsäuremangel anzusehen.

Bei einer Diskussion erklärt Ahrens[39], es lassen sich weder Hautveränderungen noch ein veränderter Calorienverbrauch bei linolsäurefreier Diät bei Erwachsenen auslösen. H.E. Hansen[39] widerspricht ihm. Abgesehen von den hier erwähnten Berichten über Linolsäuremangel beim erwachsenen Menschen begründet er die angebliche Unempfindlichkeit des Erwachsenen gegen EFS-Mangel mit dem großen Unterschied in dem Calorienbedarf zwischen Kindern und Erwachsenen. Kinder haben pro kg Körpergewicht einen größeren Calorienbedarf als Erwachsene, im Verhältnis dazu nehmen sie wenig Linolsäure auf. Bei Erwachsenen ist es umgekehrt. Wenn bei ihm das Verhältnis Linolsäuremenge-Calorienaufnahme das gleiche ist wie beim Kind, so werden sich auch bei ihm unter EFS-Mangel Symptome auslösen lassen, wie sie bei Kindern auftreten, die an EFS-Mangel leiden.
Alle Veröffentlichungen über Linolsäuremangel beim Menschen lassen erkennen, daß die Forschungen auf diesem Gebiet erst am Anfang stehen und noch unvollständig sind. Das ist nicht zuletzt eine Folge der Schwierigkeit, Linolsäuremangel beim Erwachsenen zu erzeugen,

1. da der Vorrat im Organismus - nach Hansen 500 g - erst erschöpft werden muß,
2. weil eine linolsäurefreie Diät schwierig herzustellen ist und
3. vor allem deswegen, weil viele Faktoren den Bedarf und den Stoffwechsel der Linolsäure beeinflussen.

Holmann [21] schreibt, daß das Geschlecht der Tiere eine Rolle spielt. Der Bedarf an Linolsäure für männliche Ratten ist größer als für weibliche. Burr [2] sagt, daß Rattenmännchen nur 70 % ihres Normalgewichtes, Rattenweibchen 80 % bei Linolsäuremangel erreichen, bei ersteren tritt dann ein schnellerer Gewichtsverlust ein.

E. Aaes-Jørgensen berichtet, männliche Mäuse sind kleiner bei Linolsäuremangel und gehen schließlich ein, weibliche überleben. Die optimale Linolsäuredosis für männliche Ratten wird mit ca. 100 mg/Tag angegeben, für weibliche mit ca. 10 - 20 mg/Tag. Holmann [21] sieht, daß auch das Alter der Tiere von Bedeutung ist, Je älter die Tiere sind, umso länger dauert es, bis EFS-Mangelsymptome auftreten. Bei reifen Ratten gelingt es nur, wenn man ihr Gewicht auf die Hälfte reduziert.
Außerdem beeinflussen Vitamine, Hormone und Cholesterin den Bedarf an Linolsäure [20]. Pyridoxin- und Linolsäuremangel führen zu Hautveränderungen, die ähnlich sind. Mangel an beiden beschleunigt die Erscheinung der Dermatosen. Wahrscheinlich ist Pyridoxin an der Umwandlung der Linolsäure beteiligt. Tocopherol steigert nach Holm[illegible] [20] die Wirksamkeit kleinster Gaben von Linolsäure bei deren Mangel. Es soll als Antioxidant einen Sparmechanismus für Linolsäure darstellen. Auch Riboflavin soll an dem Stoffwechsel der Linolsäure beteiligt sein als Bestandteil des Enzyms, das die Reduktion von Cytochromoxidase c bewirkt. Über den Einfluß von Linolsäure auf den Stoffwechsel von Cholesterin ist viel geforscht worden. P. D. Klein [22] berichtet, daß der Cholesterinspiegel im Serum von Hunden gesenkt wird, füttert man sie mit ungesättigten Fettsäuren. Auch Greenberg u. a. [23] machen die Beobachtung, daß bei hypercholesterinämischen Hunden der Cholesterinspiegel abfällt, wenn sie ihnen Linolsäure geben.
Alfin-Slater [24] beschreibt die Wirkung des Linolsäuremangels auf die Verteilung des Cholesterins in der Leber und im Serum von Ratten. Während bei gesunden Tieren die Fettsäuren der Cholesterinester zu 55 % Dien-Fettsäuren sind, häufen sich bei EFS-Mangel Cholesterinester in der Leber an, die an gesättigte Fettsäuren gebunden sind, im Plasma nehmen sie ab. Alfin-Slater behauptet, diese Ester könnten im normalen Stoffwechsel nicht mehr verwertet werden. J. Pfeiffer [25] erzeugt an EFS-Mangel-Ratten einen Alloxan-Diabetes, dabei erscheinen die für den Linolsäuremangel typischen

Hautveränderungen bereits nach vier Wochen. Die Hyperlipämie und die Hypercholesterinämie bei Diabetes und der damit verbundene excessive Transport von Cholesterin wird als Ursache für die Beschleunigung des Linolsäuremangels angesehen. Die Linolsäure wird zum Transport gebraucht, dadu werden die Vorräte entleert. Denselben Effekt beobachtet Holman [21], wenn er zur Linolsäuremangeldiät Cholesterin zufüttert. Die Tiere bekommen eher die Hauterscheinungen, erreichen nicht ihr normales Gewicht, die Testisentwicklung ist verzögert. Pfeiffer [25] diskutiert einen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie, EFS-Mangel und Arteriosklerose. Der gleiche Mechanismus - gesteigerter Linolsäureverbrauch durch den excessiven Transport von Cholesterin - soll auch bei der Unterfunktion der Schilddrüse eintreten und bei einer fettreichen Diät mit viel gesättigten Fettsäuren, die nach Holman [21] von der Linolsäure transportiert werden. Neben der Qualität des Nahrungsfettes wird der Linolsäurebedarf auch von der Menge beeinflußt. G. Burr [26] meint, er sei bei fettreicher Diät größer.
Sogar Temperatur und Luftfeuchtigkeit verändern den Linolsäurebedarf. Holman [21] schreibt, daß die Mangelsymptome bei Ratten, deren Hautpermeabilität gesteigert ist, in trockener, warmer Luft verstärkt auftreten.
Viele Symptome werden bei Linolsäuremangel beschrieben, ohne deren Entstehungsmechanismus zu kennen. Wahrscheinlich gibt es einen Zusammenhang zwischen diesem und den biologischen Funktionen der Linolsäure, die, wie E. Aaes-Jørgensen und andere Forscher sagen, darin bestehen, daß die Linolsäure

1. essentieller Baustein in den Lipoiden der Zelle und subzellulärer Strukturen, wie Membranen, Mitochondrien und Mikrosomen ist,
2. als Bestandteil oder Aktivator von Fermenten wirkt und
3. ein Transportmittel für andere Lipoide darstellt.

Nach diesen Ausführungen ist zu erwarten, daß neben Haut und Nieren, deren Veränderungen bei Linolsäuremangel am häufigsten beschrieben werden, auch die Leber als zentrales Stoffwechselorgan mit ihrem reichhaltigen Fermentsystem bei Linolsäuremangel in Mitleidenschaft gezogen wird.

Aaes-Jørgensen beschreibt bei Ratten eine Leberverfettung. Panos und Finerty [33] finden Anhäufungen von Fettropfen um die Lebervenen, Tulpule und Patwardhan [40] stärkeren Lipoidgehalt der Leber, und auch Sinclair [41] stellt fest, daß die Phosphatide bei Fettmangelnahrung in der Leber ansteigen und viel gesättigte Fettsäuren enthalten. Andere Veröffentlichungen zeigen die Wirkungen des Linolsäuremangels auf die Leberstruktur und Leberfunktion, sowie auf die Fermentstruktur und Fermentstruktur. P. D. Klein und R. M. Johnson [27] stellen fest, daß Mitochondrien und Mikrosomen und eine

nicht näher definierte Leberzellfraktion, die sie bei Linolsäuremangel isolieren, Dien-Tetraen- und Pentaen-Fettsäuren verlieren, während sich die Trien-Fettsäuren anhäufen. In einer ausführlicheren Arbeit beider Autoren [28] über das gleiche Thema wird gezeigt, daß sich die Komposition der ungesättigten Fettsäuren in den Cytoplasmabestandteilen bereits nach zwei Wochen ändert, und zwar am auffälligsten in den Mikrosomen. Ein chronischer Mangel an EFS bei älteren Tieren bewirkt nur einen Anstieg der Trien-Fettsäuren in den Cytoplasmabestandteilen. P.C. Tulpule und V.N. Patwardhan [40] messen veränderte Fermentaktivitäten in der Leber. Succinat-, Glutamat- und Butyril-Dehydrogenaseaktivitäten sind bei Fettmangel herabgesetzt. Die Jodzahl der Leberfettsäuren ist klein, die Leber hat also ihre Fähigkeit zur Dehydrierung verloren. Auch Kunkel und Williams [44] beschäftigen sich mit Enzymaktivitäten der Rattenleber. Sie glauben, daß die Enzyme der Zellatmung mit den Lipoiden assoziiert sind und sich daher auch bei EFS-Mangel verändern müssen.
Sie messen zunehmende Aktivität der Cytochromoxidase und einen Abfall der Zellatmung.

Der Bericht von T. Hayashida und O.W. Portmann [42] unterstützt die Annahme, daß die EFS bei der Strukturstabilität und Funktion der Mitochondrien eine Rolle spielen. Bei EFS-Mangel sind die Mitochondrien aus Rattenleberzellen geschwollen und verhalten sich in vitro bei Änderung des umgebenden Milieus anders als normale Mitochondrien. Diese Tatsache spricht dafür, daß die Schwellung nicht durch die Isolierung zustande gekommen ist, was auch von Elinor Levin u.a. [43] untersucht wird. Sie sehen unter dem Elektronenmikroskop größere Mitochondrien mit vielen halbmondförmigen Formen. Sie bemerken, daß diese Mitochondrien brüchiger sind und daß sie, meßbar am vermehrten O_2-Verbrauch, im Krebszyklus mehr Substrate oxidieren. Wenn sich auch normale Mitochondrien bei Änderung der Osmolarität des umgebenden Milieus in Form und Funktion ändern, so glaubt man doch, daß Artefakte, die bei der Gewinnung der Mitochondrien gesetzt werden, unwesentlich, der EFS-Mangel aber wesentlich für die veränderte Form und Funktion der Mitochondrien sind.
P.D. Klein und R.M. Johnson [45] versuchen, die Schritte des Stoffwechsels zu erforschen, die von den EFS abhängig sind. Dabei entdecken sie, daß auch der Stoffwechsel des Phosphors in den Rattenlebermitochondrien bei Linolsäuremangel verändert ist. Die Aufnahme des radioaktiven Phosphors in die säurelöslichen Fraktionen ist auffallend klein, und die oxidative Phosphorylierung ist entkoppelt. Die Autoren nehmen an, daß die Ursache dieser Entkoppelung in einer Störung des elektronenübertragenden, von DPN abhängigen Systems zu suchen ist. R.T. Holman und Carl Widmer [46], die

einen hohen Gehalt der Linolsäure in den Mitochondrien feststellen, behaupten, daß diese leicht oxidierbare Fettsäure nicht zufällig in den Oxidaseenzymen enthalten ist. Sie ist nach ihrer Ansicht essentieller Bestandteil des Enzymsystems und an den Enzymreaktionen beteiligt.

Nachdem die Untersuchungen bei Tieren, die an Linolsäuremangel leiden deutliche Veränderungen der Leber gezeigt haben, ist es interessant zu beobachten, ob auch die Leberfunktion des Menschen durch Linolsäuremangel beeinträchtigt wird. Der folgende Teil der Arbeit beschäftigt sich mit diesem Problem.

METHODE

10 gesunde Versuchspersonen, 3 weibliche, 7 männliche im Alter von 22 - 36 Jahren wurden 24 Tage mit einer Formel-Diät ernährt. 2 weitere Versuchspersonen schieden nach einem Tag aus, da sie die Diät nicht vertrugen. Die 10 Personen bildeten zwei Gruppen:
Gruppe A bekam fettarme und kohlenhydratreiche Kost mit 82 Cal% Kohlenhydrat, 3 Cal% Fett und 15 Cal% Eiweiß; Gruppe B bekam fettreiche und kohlenhydratarme Kost mit 60 Cal% Fett, 25 Cal% Kohlenhydrat und 15 Cal% Eiweiß. Der Linolsäuregehalt der Diät variierte von 0 - 2,4 Cal%. Kohlenhydrate wurden in Form von Dextropur und Lactose aus dem Magermilchpulver, Eiweiß in Form von Magermilchpulver, Fett als Öl- bzw. Linolsäureäthylester und bei Gruppe B zusätzlich in Form von Palmin gegeben. Die Elektrolytzufuhr erfolgte täglich mit 3 g KCl und 5 g NaCl. Alle Versuchspersonen erhielten in den ersten 14 Tagen täglich eine, in den letzten 10 Tagen 2 Supradyn-Vitamintabletten.
Gruppe A war nochmals in drei Untergruppen, Gruppe B in zwei Untergruppen unterteilt, die einen verschiedenen Linolsäuregehalt bekamen.

Gruppe A, a:

Versuchsperson 1, männlich, 22 Jahre, 2445,3 Cal mit 0 Cal% Linolsäure
Versuchsperson 2, männlich, 24 Jahre, 2445,3 Cal mit 0 Cal% Linolsäure
Versuchsperson 4, weiblich, 36 Jahre, 1959,3 Cal mit 0 Cal% Linolsäure

Gruppe A, b:

Versuchsperson 5, männlich, 23 Jahre, 2445,4 Cal mit 2,4 Cal% Linolsäure
Versuchsperson 6, weiblich, 22 Jahre, 1959,5 Cal mit 2,4 Cal% Linolsäure

Gruppe A, c:

Versuchsperson 8, weiblich, 23 Jahre, 1959,5 Cal mit 1,2 Cal% Linolsäure

Gruppe B, a:

Versuchsperson 9, männlich, 23 Jahre, 3082,9 Cal mit 2,4 Cal% Linolsäure
Versuchsperson 10, männlich, 26 Jahre, 3082,9 Cal mit 2,4 Cal% Linolsäure

Gruppe B, b:

Versuchsperson 11, männlich, 26 Jahre. 3082 2 Cal mit 1,3 Cal% Linolsäur
Versuchsperson 12, männlich, 30 Jahre. 3082.2 Cal mit 1,3 Cal% Linolsäur

ERGEBNISSE

10 Versuchspersonen überstanden die 24tägige Diät ohne große Beschwerden. Sie gingen in dieser Zeit ihrer gewohnten Arbeit nach.
Vp. 1 hatte während der Versuchsdauer Durchfall, Vp. 4 war obstipiert, Vp. 12 hatte Blähungen, Vp. 2 und Vp. 5 bemerkten nach 14 Tagen eine Adynamie. Vp. 4 und Vp. 8 klagten am 17. bzw. 21. Tag über Nierenschmerzen, Vp. 8 außerdem über Haarausfall, der noch nach dem Versuchsende anhielt. Alle Versuchspersonen der Gruppe A, die kohlenhydratreich ernährt wurden, verloren z. T. erheblich an Gewicht.

	Gewichtsverlust in kg
Vp. 1	1,7
Vp. 2	1,5
Vp. 4	3,0
Vp. 5	2,0
Vp. 6	3,8
Vp. 8	1,9

In Gruppe B kam es nur bei Vp. 9 zu einem Gewichtsverlust von 1,4 kg.

Leberbefunde:

Der Bromthaleintest, der am Anfang und am Ende des Versuches gemacht wurde, blieb normal. Auch die Werte des Gesamtbilirubins im Serum blieben normal. Das Gesamteiweiß im Serum war bei der Gruppe A am Ende des Versuches geringfügig vermindert gegenüber den Anfangswerten, aber normal. Die Elektrophorese zeigte normale Werte und keine pathologischen Fraktionen. Die Werte der alkalischen Phosphatase blieben normal. Nur die Werte der Transaminasen SGOT und SGPT im Serum wurden bei einigen Versuchspersonen pathologisch. Einzelheiten sind der Tabelle zu entnehmen. Eine Woche nach Versuchsende normalisierten sich die pathologischen Werte der Transaminasen bei normaler Kost.

Am 5. Tag nach Versuchsende wurden folgende Werte gemessen:
Vp. 1: SGOT 6,6, SGPT 6,6, Vp. 5: SGOT 9,9, SGPT 9,0,
am 6. Tag nach Versuchsende bei Vp. 10: SGOT 13,9, SGPT 16,1.

Gruppe A

	SGOT						SGPT						alk. Phosphatase					
Tage	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8
1.	8,2	11,5	9,9										2,4		2,4			
2.																20,1	21,4	
3.																		
4.																		
5.																		
6.							6,6	9,9	8,2									
7.				9,9	4,9	6,6												17,5
8.				11,9	6,6	6,6	4,9	8,2	4,9	6,6	4,9	4,9						
9.																		
10.														29,7				
11.																		
12.																		
13.																		
14.																		
15.	13,2																	
16.				9,9	4,9	4,9				14,9	4,9	6,6						
17.																		
18.																		
19.																		
20.	30,6				4,9	8,2	46,0				4,9	4,9	40,4					

Fortsetzg. siehe Seite 21

Fortsetzung der Tabelle von S. 20:

	SGOT						SGPT						alk. Phosphatase					
Tage	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8	Vp1	Vp2	Vp4	Vp5	Vp6	Vp8
21.	20,0		8,2	20,0			36,2		4,9	25,2					20,1	28,3		
22.	27,0	13,2	8,2	21,7			42,0	8,2	6,6	30.6				37,2				
23.																		
24.	14,9	9,9	9,9	14,9	6,6	11,5	32,5	6,6	4,9	19,1	3,8	8,2	24,8	34,1	18,1	28,9	20,1	18,1

Gruppe B

	SGOT				SGPT				alk. Phosphatase			
Tage	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12
1.	8,2	8,2	8,2	6,6					12,3	25,5	26,9	29,7
2.												
3.												
4.					9,9	27,0	3,3	4,9				
5.												
6.												
7.												
8.	11,5	14,9			23,4	11,5						
9.			6,6	8,2			6,6	8,2				
10.												
11.				8,2				6,6				
12.	13,2	13,2	9,9		13,2	27,0	8,2					
13.												
14.												
15.	13,9	15,4										
16.												
17.												
18.												
19.	12,5	15,4	11,1	11,1	9,7	28,8	9,7	9,7				
20.												

Fortsetzung Seite 23

Fortsetzung der Tabelle von Seite 22:

	SGOT				SGPT				alk. Phosphatase			
Tage	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12	Vp9	Vp10	Vp11	Vp12
21.												
22.	19,7					28,8						
23.												
24.	13,9	12,5	13,9	8,4	9,7	24,2	13,9		14,9	22,7	34,1	35,7

Gruppe A

Vp.	Gesamteiweiß im Serum g% 1. Tag	24. Tag	Bromthalein-Retention nach 45 Min. im Blut 6. Tag	7. Tag	23. T.	24. T.	Gesamtbilirubin im Serum mg% 20. T.	21. T.	22 T
1	7,27	6,57	2,9			2,4	0,7		
2	7,45	6,83	5,4			4,0			0,45
4	7,18	6,74	2,2		1,6			0,4	
5	6,92	6,74		3,8	1,28			0,65	
6	7,08	6,78		1,9	6,9		0,87		
8	8,03	7,05		1,4		1,6	0,65		

Gruppe B

Vp.	1. Tag	24. Tag	5. T.	18. T.	22. T.	1. T.	7. T.	12. T.	24. T.
9	7,64	7,05	2,24		4,0	0,55	0,55	0,7	0,9
10	7,81	6,97	4,4	6,7		0,65	0,9	0,6	0,78
11	7,11	7,13	2,2		3,2	0,8	0,7	0,8	0,55
12	6,62	6,69	1,9	3,2		0,55	0,6		0,35

Gruppe A

Vp	Elektrophorese am 1. T. d. V.					Elektrophorese am 24. T. d. V.				
	Albumine	Globuline				Albumine	Globuline			
		α_1	α_2	β	γ		α_1	α_2	β	γ
1	57,0	4,1	6,0	12,0	21,0	61,5	4,5	6,0	11,0	17,0
2	48,0	5,0	10,0	14,0	23,0	55,5	5,5	9,0	14,0	16,0
4	55,0	5,0	7,0	11,0	22,0	57,0	5,5	7,5	10,5	19,5
5	59,0	4,0	6,0	12,0	19,0	57,5	6,0	7,5	11,5	17,5
6	60,0	5,0	7,0	9,0	19,0	58,0	5,0	7,0	10,5	19,5
8	55,0	5,0	8,0	10,0	22,0	62,0	5,0	6,5	10,5	16,0

Gruppe B

9	49,5	5,5	9,5	10,5	15,5	61,0	4,0	7,5	10,0	17,5
10	56,0	4,0	7,0	11,0	22,0	62,0	4,0	5,5	11,0	17,5
11	55,0	6,0	7,0	12,0	20,0	57,5	5,0	6,5	10,0	21,0
12	58,0	6,0	7,5	11,0	17,5	64,0	5,5	7,5	10,0	13,0

I. MacDonald und Braithwaite [8] entdecken als erste bei einem Stoffwechselversuch, mit dem sie den Einfluß von kohlenhydratreicher fettarmer Nahrung auf den Fettgehalt von Serum und Gewebe prüfen wollen, erhöhte Transaminasenwerte im Serum von Erwachsenen. Aufgrund dieser Beobachtung am Menschen, der vielen Beobachtungen bei Tieren im Linolsäuremangel und im Hinblick auf die der Linolsäure zugeschriebenen wichtigen biologischen Funktionen ist eine Schädigung der Leber durch Linolsäuremangel bei Menschen denkbar. Theoretisch können verschiedene Strukturen und Funktionen der Leber betroffen sein.

1. Es kann zu einem Zerfall von Leberzellen oder subzellulären Strukturen kommen. Die Lipoide und ein Bestandteil von ihnen, die Linolsäure, sind Bausteine zellulärer Strukturen. Sie bilden vor allem die Protein-Lipoid-Doppelschichtmembran [48]. Auch die Ribosomen, die für die Eiweiß- und Enzymsynthese verantwortlich sind [47], bestehen zu 40 % aus Lipoiden, und die Mitochondrien besitzen eine dreischichtige Membran, die zu 2/3 aus Phosphatiden gebildet wird. Bei Mangel an Linolsäure wird also ein Baustein fehlen, wodurch die Strukturen defekt werden. Klein u. a. [27, 28] berichten über eine Veränderung in der Zusammensetzung der Fettsäuren in Mitochondrien, Mikrosomen und einer weiteren Leberzellfraktion bei Ratten im Linolsäuremangel.
T. Hayashida u. a. [42] finden geschwollene, Levin u. a. [43] brüchige, in der Form veränderte Mitochondrien.

2. Das Fermentsystem der Leber kann durch Linolsäuremangel beeinträchtigt werden, weil
   a) die Synthese der Fermente nicht stattfindet, da der Ort der Synthese, die Ribosomen zerstört sind,
   b) die Strukturen, an denen die Fermente sitzen, die Mitochondrien zerfallen.
      Die Fermente werden dabei auch zerstört oder abgelöst und damit funktionsunfähig,
   c) das Fermentsystem kann auch dadurch geschädigt werden, daß die Zellmembran bei Mangel eines Bausteines undicht wird, und die zellspezifischen Fermente dabei in den extrazellulären Raum gelangen, wo sie abgebaut und eliminiert werden [9]. Es gibt viele Hinweise über veränderte Fermente bei Linolsäuremangel. P. G. Tul-

pule u. a. [40] und Kunkel und Williams [44] messen veränderte Fermentaktivitäten. P. D. Klein [45] spricht von entkoppelter oxidativer Phosphorylierung. Holman [20] behauptet, die EFS sei Bestandteil der Oxidaseenzyme. Man kann also eine Beteiligung der Linolsäure am Fermentsystem annehmen und damit eine Störung des Systems bei Linolsäuremangel.

3. Schließlich besteht die Möglichkeit, daß die Leberfunktion durch den veränderten Stoffwechsel im Zusammenhang mit dem Linolsäuremangel beeinträchtigt wird. Ein Linolsäuremangel wird hervorgerufen durch eine fettfreie kohlenhydratreiche Nahrung. Dabei stellt sich der Energiestoffwechsel auf die Kohlenhydratverbrennung um. Der Abbau der Glucose erfolgt über den Pentosephosphatzyklus. Bei der Lipogenese aus Kohlenhydraten werden vorwiegend gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren synthetisiert, die die EFS am Ort der Lipoidsynthese verdrängen [10], die aber auch mehr EFS zum Transport brauchen [21], was einen Linolsäuremangel herbeiführen könnte.

4. Einige Veröffentlichungen berichten über eine starke Fettansammlung in der Leber bei Linolsäuremangel [11, 33, 40], durch die Verfettung kann die Leberfunktion gestört sein.
Die Leber habe ihre Fähigkeit zur Dehydratation verloren, schreiben Tulpule u. a. [40], gesättigte Fettsäuren sammeln sich an. Alfin-Slater [24] findet Cholesterinester in der Leber, die nicht mehr verwertet werden können und sich hier anhäufen. Burr [24] schreibt über die lipotrope Wirkung der EFS. Bei Mangel an EFS könne Cholin den Fettgehalt der Leber nicht reduzieren, weil die Linolsäure erst die lipotrope Wirkung des Cholins verursache.
Eine Leberzellschädigung konnte in diesem Stoffwechselversuch durch die erhöhten Transaminasewerte nachgewiesen werden. Folgende Tatsachen sprechen dafür, daß dieser Zerfall bei Vp. 1 durch Linolsäuremangel hervorgerufen wurde.
Vp. 1 besaß wahrscheinlich schon zu Beginn des Versuches bei einer Körpergröße von 1,80 m mit einem Gewicht von 65,7 kg ein sehr geringes Fettdepot. Somit waren seine Linolsäurereserven klein. Er gehörte zu der Gruppe, der während des 24tägigen Versuches keine Linolsäure zugeführt wurde. Sein Geschlecht und sein Alter disponierten ihn außerdem. Er war der jüngste der männlichen Versuchspersonen. Die pathologischen Werte von SGOT und SGPT bei Vp. 5 sind wahrscheinlich auf die häufigen Antipyrinteste im Zusammenhang mit dem Stoffwechselversuch zurückzuführen, denn der Linolsäure-

bedarf von Vp. 5 sollte mit 2,4 Cal% eigentlich gedeckt sein. Vielleicht kam es aber auch bei ihm zu einem Zellzerfall durch Linolsäuremangel, da auch er mit einem Körpergewicht von 74 kg bei einer Größe von 1,86 m keine großen Linolsäurereserven besaß. Der erhöhten Transaminasewerte von Vp. 10 bereits am 4. Tag nach Versuchsbeginn können nicht mit einem Linolsäuremangel in Zusammenhang gebracht werden. Da die Formeldiät gegenüber der normalen Kost doch eine deutliche Umstellung darstellt, müssen natürlich auch andere Faktoren als Ursache des Transaminaseanstiegs in Erwägung gezogen werden.

Das Fermentsystem blieb bei diesem Stoffwechselversuch unbeeinträchtigt. Allerdings werden die vielen bekannten Leberfunktionen mit den üblichen Methoden doch nur zum Teil erfaßt. Tausende von Einzelreaktionen liegen den Funktionen zugrunde, dabei werden bei verschiedenen pathogenen Einflüssen nur bestimmte Stellen der Funktion gestört [47] und diese Störung tritt eventuell gar nicht in Erscheinung. Der veränderte Stoffwechsel hat bei diesem Versuch wahrscheinlich keinen Einfluß auf die Leberfunktion gehabt. Es wären dann nämlich Unterschiede in den Funktionsproben zwischen beiden Gruppen aufgetreten, deren unterschiedliche Ernährungsweise sicher Veränderungen im Energiestoffwechsel hervorgerufen haben. Eine Leberverfettung ist vermutlich auch nicht eingetreten.

Unter dem Aspekt eines Linolsäuremangels sind die nur mäßig und nicht konstant pathologischen Leberbefunde wohl darauf zurückzuführen, daß die Dauer des Versuches nicht ausreichte, um bei allen Versuchspersonen die Linolsäurereserven zu erschöpfen, zumal nur Erwachsene mit unterschiedlichen Reserven am Versuch beteiligt waren. Berücksichtigt man außerdem die vielen Faktoren, die den Linolsäurebedarf beeinflussen, so kann man in Erwägung ziehen, daß einmal die Vitamine, die in ausreichender Menge zugeführt wurden, einem Mangel vorbeugten und außerdem das wenige Fett, das Gruppe A gegeben wurde, den Linolsäurebedarf dieser Gruppe herabgesetzt hat. Auch stellt der sinkende Cholesterinspiegel der Gruppe A einen Sparfaktor für Linolsäure dar, den umgekehrten Vorgang beschreiben Holman [21] und Pfeiffer [25]. Er trat hier aber nicht in Erscheinung, denn auch die fettreich ernährte Gruppe zeigte keine Symptome, was aber daran liegen kann, daß ihr Linolsäurebedarf mit 1,2 und 2,4 Cal% zum Teil oder ganz gedeckt war. Dieser 24tägige Stoffwechselversuch hat angezeigt, daß eine Linolsäuremangeldiät auch für den Erwachsenen nicht ohne Folgen sein und in besonders gelagerten Fällen zu einer Erhöhung der Serum-Transaminasen führen kann.

ZUSAMMENFASSUNG

1. 6 gesunde erwachsene Personen wurden 24 Tage auf eine kohlenhydratreiche, fettarme Diät mit einem Linolsäuregehalt von 0 - 2,4 Cal% und 4 gesunde erwachsene Personen auf eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät mit einem Linolsäuregehalt von 1,3 und 2,4 Cal% gesetzt.

2. Es wurden pathologische Transaminasenwerte im Serum gemessen am 20. Tag nach Versuchsbeginn bei Vp. 1, die kohlenhydratreich und mit 0 Cal% Linolsäure, am 21. Tag nach Versuchsbeginn bei Vp. 5, die kohlenhydratreich und mit 2,4 Cal% Linolsäure und am 4. Tag nach Versuchsbeginn bei Vp. 10, die fettreich und mit 2,4 Cal% Linolsäure ernährt wurden. Das weist auf eine Leberzellschädigung hin.

3. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion konnte mit den hier angestellten Proben nicht festgestellt werden.

Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. WOLFRAM, der mir half, die schwierige Zeit des Versuches zu überstehen und mich stets mit Rat und Tat unterstützte.

Den Assistentinnen des Labors danke ich für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ava J. McAmis, William E. Andersen and Lafayette B. Mendel
   J. Biol. Chem. 82, 1929, 247.

2. George O. Burr and Mildred M. Burr
   J. Biol. Chem. 82, 1929, 345

3. Thomas Osborne and Lafayette B. Mendel
   J. Biol.Chem. 45-46, 1920-21, 152

4. Krogh und Linhard,
   J. Biol.Chem. 82, 1929, 365

5. George O. Burr and Mildred M. Burr
   J. Biol. Chem. 86, 1930, 587

6. H.M. Evans and S. Lepkovsky
   J. Biol.Chem. 95-96, 1932, 143

7. Harry J. Deuel Jr.,
   Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids, Vol. 2, 1954, 99

8. I. McDonald and Diana M. Braithwaite,
   Clinical Science Vol. 27, No. 1, Aug. 1964, 1

9. Benno Hess,
   Enzyme im Blutplasma, Biochemie u. Klinik 1962, 42

10. N. Zöllner, G. Wolfram und W. Londong,
    Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin
    1940, 24-34, 1966, 32

11. E. Aaes-Jørgensen,
    Physiological Reviews Vol. 41, 1961, 1

12. Franz von Groer,
    Biochemische Zeitschrift, 97, 1919, 311

13. A.v. Chwalibogowski,
    Acta Paediatrica 22, 1937, 110

14. A.E. Hansen, M.E. Haggard, A.N. Boelsche, D.J. Adam and
    H.F. Wiese,
    J. Nutrition 66, 1958, 565

15. H.M. Evans and S. Lepkovsky,
J. Biol.Chem. 95-96, 1932, 157

16. D.J. Adam, A.E. Hansen and H.F. Wiese,
J. Nutrition 66, 1958, 555

17. H.F. Wiese, A.E. Hansen and D.J. Adam,
J. Nutrition 66, 1958, 345

18. H. Aron,
Biochemische Zeitschrift 103, 1920, 172

19. A. Schittenhelm und H. Schlecht,
Zeitschrift für gesamte experimentelle Medizin, 9, 1919, 86

20. R.T. Holman
The Vitamins, Vol. 2, 1954, 280

21. R.T. Holman,
American J. Clin. Nutrition 8, 1960, 403

22. P.D. Klein,
American J. Clin. Nutrition 8, 1960, 104

23. S.M. Greenberg, u.a.
J. Clin. Nutrition, Vol. 8, 1960, 68

24. R.B. Alfin-Slater, u.a.
Arch. Biochem. Biophys. 52, 1954

25. J.J. Pfeiffer, R.T. Holman,
Arch. Biochem. 57, 1955

26. G.O. Burr,
Feder.Proc. 1, 1942, 224

27. P.D. Klein und R.M. Johnson,
Feder. Proc. 12, 1953

28. P.D. Klein und R.M. Johnson,
Arch. Biochem. 47, 1953-54, 380

29. L.E. Holt, u.a.
J. Pediatrics, Vol. 6, 1935 No. 4 , 427

30. H. Faber, D.B. Roberts,
J. Pediatrics, Vol. 6, April 1935, No. 4, 490

31. W.R. Brown and A.E. Hansen,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 36, 1937

32. W.R. Brown, A.E. Hansen, G.O. Burr, MacQuarrie,
J. Nutrition 16, 1938, 511

33. T.C. Panos and J.F. Finerty,
J. Nutrition 54, 1954, 315

34. T.C. Panos and F.J. Finerty,
J. Nutrition 49, 1953, 397

35. M.C. Nath and A. Saikai,
J. Nutrition 70, 405, 1960

36. A.E. Hansen and H.F. Wiese
The Vitamins, Vol. 2, 1954, 300

37. R.T. Holman, W.O. Caster, H.F. Wiese,
American J. Clin. Nutrition, Vol. 7, 1959, 251

38. Kalyan, Bagchi, K. Halder and S.R. Chodhury,
American J. Clin. Nutrition, Vol. 7, 1959, 251

39. E.H. Ahrens, A.E. Hansen u.a.
Essential Fatty Acids, July 1957, Edited by H.M. Sinclair,
London, Buttersworth

40. P.G. Tulpule and V.N. Patwardhan,
Arch. Biochem. 39, 1952

41. R. Gordon Sinclair,
J. Biol.Chem. 92, 1931

42. T. Hayashida and O.W. Portmann,
Feder. Proc. 1960, 19, 324

43. E. Levin, R.M. Johnson and S. Albert
J. Biol.Chem. 15, 228, 1957

44. H.O. Kunkel and J.N. Williams
J. Biol. Chem. 189, 1951, 775

45. P.D. Klein and R.M. Johnson,
J. Biol. Chem. 211, 103, 1954

46. R.T. Holman and C. Widmer,
J. Biol.Chem. 234, 1959, 2269

47. F. Hartmann
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin
63. Kongreß 1957, 17

48. P. Karlson
Kurzes Lehrbuch der Biochemie 1961, 2, 174.

LEBENSLAUF

Ich, Rosemarie Groß, geb. Döhring, wurde als Tochter des Friedrich Döhring und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Schöneck, am 28.8.1930 in Marienburg/Ostpr. geboren.

In Marienburg besuchte ich die Volksschule und bis zur Vertreibung die Oberschule. In Dorsten/Westf. machte ich 1951 das Abitur. Im November 1959 begann ich in Göttingen mit dem Medizinstudium und bestand 1962 das Physikum. Nach dem 1. klinischen Semester ging ich nach München, wo ich das Studium mit dem Staatsexamen im Frühjahr 1967 beendete.

Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.